

Nouveaux dialkylaminoalkyl-1 p-alkoxyphényl alkyl-2 benzimidazoles 5-substitués.
 (Invention : Serge LÉCOLIER.)

ÉTAT FRANÇAIS REPRÉSENTÉ PAR LE MINISTRE DES ARMÉES, DÉLÉGATION MINISTÉRIELLE POUR L'ARMEMENT (DIRECTION DES POUDRES) résidant en France (Seine).

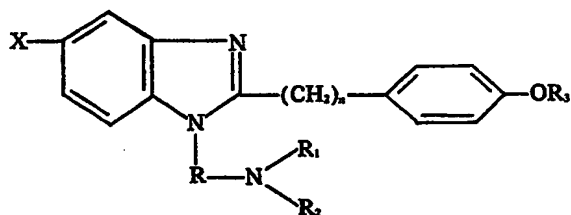
Demandé le 25 novembre 1965, à 14^h 30^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 10 avril 1967.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 20 du 19 mai 1967.)

(Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11, § 7, de la loi du 5 juillet 1844 modifiée par la loi du 7 avril 1902.)

La présente invention a pour objet les nouveaux dialkyl-aminoalkyl-1- p-alkoxyphényl alkyl-2 benzimidazoles 5-substitués répondant à la formule générale :



dans laquelle :

R représente un groupe alkylène inférieur éventuellement ramifié ayant 2 ou 3 atomes de carbone ;

R₁ et R₂ peuvent être identiques ou différents et représenter des radicaux alkyle inférieur ayant au plus 4 atomes de carbone, ou bien ils peuvent participer avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, à un hétérocycle ;

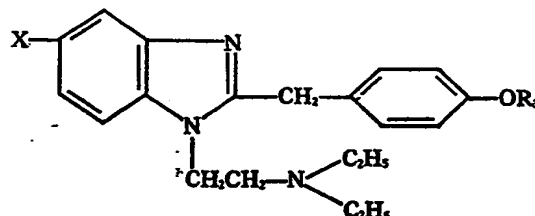
R₃ est un groupe alkyle inférieur ayant au plus 4 atomes de carbone ;

X est un substituant électro-accepteur choisi dans le groupe comprenant CF₃—, CH₃CO—, CH₃SO₂—, CF₃CO— et N = C— ; et n est égal à 1, 2 ou 3, ainsi que les sels d'addition d'acides de ces composés.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les nouveaux β-diéthylaminoéthyl-1 p-alkoxyphénylméthyl-2 benzimidazoles 5-substitués répondant à la formule :

(Voir formule colonne ci-contre)

dans laquelle X, R₃ sont définis comme ci-dessus, ainsi que les sels d'addition d'acide de ces composés.

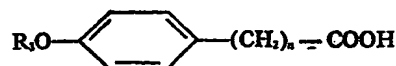


Certains composés de ce type présentent une activité analgésique intéressante.

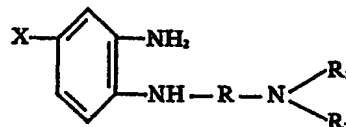
Il est bien entendu que le présent brevet ne couvre pas les applications thérapeutiques des produits obtenus.

La présente invention a également pour objet un procédé pour la préparation de ces nouveaux composés.

Selon ce procédé, on condense un chlorure de l'acide p-alkoxyphényl-alkylène carboxylique de formule :



dans laquelle R₃ et n sont définis comme ci-dessus avec un dialkyl-aminoalkylène-amino-1 amino-2 benzène 4-substitué de formule :



dans laquelle X, R, R₁ et R₂ sont définis comme ci-dessus au sein d'un solvant polaire choisi dans le groupe comprenant le dioxane et le diméthylformamide, à une température supérieure à 100 °C environ.

On illustrera l'invention par les exemples non limitatifs suivants :

Exemple 1. — β -diéthylaminoéthyl-1 p-éthoxybenzyl-2 trifluorométhyl-5 benzimidazoles.

On porte à reflux pendant dix heures un mélange de 5,44 g de β -diéthyl-amino-éthylène amino-1 amino-2 trifluorométhyl-4 benzène et de 5,2 g de chlorure d'acide p-éthoxy-phénylacétique dissous dans 100 cm³ de dioxane absolu.

Le dioxane est évaporé sous pression réduite, et le résidu est lavé plusieurs fois avec 50 cm³ d'éther bouillant. On écarte les extraits étherés et on dissout le résidu dans le minimum d'eau distillée, chaude. A partir de la couche aqueuse obtenue, après deux nouveaux lavages à l'éther, on met la base en liberté à l'aide d'une solution concentrée d'ammoniaque, on reprend dans le chloroforme, on sèche, et on élimine le solvant. L'huile jaune clair obtenue est abandonnée plusieurs jours en glacière jusqu'à cristallisation complète. Les cristaux de β -diéthylaminoéthyl-1 p-éthoxybenzyl-2 trifluorométhyl-5 benzimidazole, blancs sont recristallisés dans le mélange pentane-éther (10/1) et fondent à 76-77°C (en tube capillaire).

Exemple 2. — β -diéthylaminoéthyl-1 p-éthoxybenzyl-2 méthylsulfonyl-5 benzimidazole.

A une solution de 2,5 g de β -diéthylaminoéthylène amino-1 amino-2 méthyl sulfonyl-4 benzène dans 50 cm³ de diméthylformamide absolu, on ajoute 4 g de chlorure de l'acide p-éthoxyphénylacétique. Le mélange est maintenu, sous agitation, 10 heures à 120°C. Après refroidissement le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu dissous à chaud dans le minimum d'eau distillée. La solution aqueuse est alcalinisée à l'aide d'une solution concentrée d'ammoniaque, après avoir été lavée plusieurs fois à l'éther. On extrait au chloroforme la base ainsi libérée, on évapore l'extrait chloroformique après l'avoir lavé avec une solution de carbonate de sodium et l'avoir séché sur du sulfate de magnésium. Le β -diéthylaminoéthyl-1 p-éthoxy benzyl-2 méthyl-sulfonyl-5 benzimidazole brut que l'on obtient ainsi est abandonné en glacière jusqu'à cristallisation complète, et recristallisé ensuite dans le mélange benzène-ligroïne. Fusion (tube capillaire): 71-72°C.

Exemple 3. — β -diéthylaminoéthyl-1 p-éthoxybenzyl-2 cyano-5 benzimidazole.

On dissout dans 100 cm³ de dioxane absolu, 2,5 g de β -diéthylaminoéthylène amino-1 amino-2 cyano-4 benzène et à la solution obtenue sont ajoutés 2,7 g de chlorure de l'acide p-éthoxyphénylacétique. Le mélange réactionnel est porté à reflux et maintenu 10 heures à cette température. Le dioxane est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu dissous dans le minimum d'eau distillée chaude. La solution aqueuse est lavée à l'éther plusieurs fois, rendue alcaline par addition d'ammoniaque concentrée et extraite au chloroforme. Les extraits chloroformiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium et évaporés sous pression réduite.

Le β -diéthylaminoéthyl-1 p-éthoxybenzyl-2 cyano-5 benzimidazole brut que l'on obtient ainsi est dissous à chaud dans 25 cm³ d'acétate d'éthyle absolu, et après addition à chaud de 4 cm³ d'une solution 3,65 N de méthanol chlorhydrique est transformé en monochlorhydrate cristallisant à l'état de solvant par lent refroidissement, d'un point de fusion de 125-135°C.

On a également mis en évidence l'activité analgésique des composés selon l'invention en mesurant l'allongement significatif du temps de réaction chez la souris disposée sur une plaque chauffante portée à une température de 65°C.

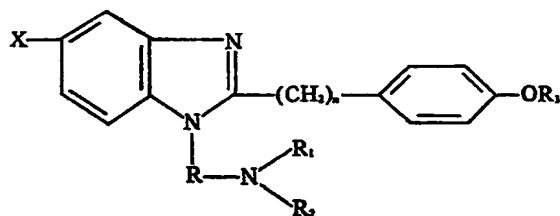
La comparaison des résultats est effectuée sur quinze animaux traités par le composé testé, par rapport à quinze animaux témoins. Les injections sont faites trente minutes avant l'exposition à la plaque chauffante, par voie sous-cutanée.

En particulier, le composé β -diéthylaminoéthyl-1 p-éthoxybenzyl-2 cyano-5 benzimidazole sous forme de sel monochlorhydrate présente une action analgésique très marquée; son action est significative à 100 microgrammes/kg.

RÉSUMÉ

La présente invention a pour objet :

I. Les nouveaux dialkylaminoalkyl-1 p-alkoxyphényl alkyl-2 benzimidazoles 5-substitués répondant à la formule générale :



dans laquelle :

R représente un groupe alkylène inférieur éventuellement ramifié ayant 2 ou 3 atomes de carbone ;

R₁ et R₂ peuvent être identiques ou différents et représenter des radicaux alkyle inférieur ayant au plus 4 atomes de carbone, ou bien ils peuvent participer avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, à un hétérocycle ;

R₃ est un groupe alkyle inférieur ayant au plus 4 atomes de carbone ;

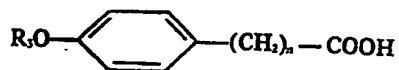
X est un substituant électro-accepteur choisi dans le groupe comprenant CF₃-, CH₃CO-, CH₃SO₂-, CF₃CO- et N = C- ; et n est égal à 1, 2 ou 3, ainsi que les sels d'addition d'acides de ces composés et notamment :

Le β -diéthylaminoéthyl-1 p-éthoxybenzyl-2 trifluorométhyl-5 benzimidazole ;

Le β -diéthylaminoéthyl-1 p-éthoxybenzyl-2 méthylsulfonyl-5 benzimidazole ;

Le β -diéthylaminoéthyl-1 p-éthoxybenzyl-2 cyano-5 benzimidazole.

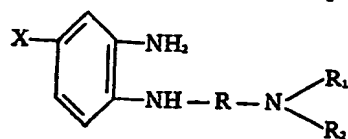
II. Un procédé pour la préparation des nouveaux composés selon I, caractérisé en ce que l'on condense un chlorure de l'acide p-alkoxyphényl alkylène carboxylique de formule :



dans laquelle R_3 et n sont définis comme ci-dessus, avec un dialkylaminoalkylène amino-1 amino-2 benzène 4-substitué de formule :

(Voir formule colonne ci-contre)

dans laquelle X , R , R_1 et R_2 sont définis comme ci-dessus au sein d'un solvant polaire choisi dans le groupe comprenant le dioxane et le diméthyl-



formamide, à une température supérieure à 100°C environ.

ÉTAT FRANÇAIS

REPRÉSENTÉ PAR LE MINISTRE DES ARMÉES,
DÉLÉGATION MINISTÉRIELLE POUR L'ARMEMENT
(DIRECTION DES POUDRES)

Par procuration :

Pierre, André, Gustave MARCAIRE

French Patent Application

No. 1,481,049

Intl. Classif. C 07 d

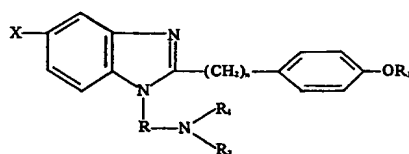
Application date: 1965-11-25

Publishing date: 1967-05-19

Inventor: S. Lecolier

New dialkylaminoalkyl-1 p-alkoxyphenyl alkyl-2 5-substituted benzimidazoles
(Nouveaux dialkylaminoalkyl-1 p-alkoxyphenyl alkyl-2 benzimidazoles 5-substitues)

The object of the present invention is new dialkyl aminoalkyl-1- p-alkoxyphenyl alkyl-2 5-substituted benzimidazoles that have the general formula:



in which:

R represents a lower alkylene group, possibly branched, that has 2 or 3 atoms of carbon;

R₁ and R₂ can be identical or different and represent lower alkyl radicals that have at the most 4 atoms of carbon, or they can participate with the atom of nitrogen to which they are connected, in a heterocycle;

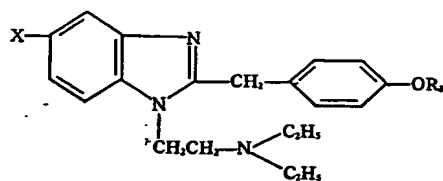
R₃ is a lower alkyl group having at most 4 atoms of carbon;

X is an electron-acceptor substitute chosen in the group that includes CF₃-, CH₃CO-, CH₃SO₂-, CF₃CO- and N = C-; and n is equal to 1, 2, or 3, as well as the addition salts of acids of these compounds.

More particularly, the present invention pertains to the new beta-diethylaminoethyl-1 p-alkoxy-phenylmethyl-2 5-substituted benzimidazoles that have the formula:

(See the formula in the opposite column)

in which X, R₃ are defined as earlier, as well as the acid addition salts of these compounds.

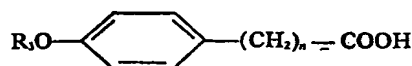


Certain compounds of this kind have interesting analgesic action.

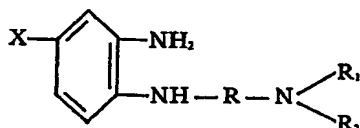
It is understood that the present patent does not cover the therapeutic applications of the resulting products.

The present invention also has the object of a procedure for the preparation of these new compounds.

According to this procedure one condenses a chloride of p-alkoxyphenyl-alkylene carboxylic acid with the formula:



in which R3 and n defined as earlier with a dialkyl-aminoalkylene-amino-1 amino-2 4-substituted benzene with the formula:



in which X, R, R₁ and R₂ are defined as earlier in a polar solvent chosen in the group that includes dioxane and dimethyl formamide, at a temperature greater than 100°C approximately.

We shall illustrate the invention by the following non-limiting examples:

Example 1. beta-diethylaminoethyl-1 p-ethoxybenzyl-2 trifluoromethyl-5 benzimidazoles.

One brings a mixture of 5.44 g of beta-diethyl-amino-ethylene amino-1 amino-2 trifluoromethyl-4 benzene and 5.2 g of p-ethoxy-phenyl acetic acid chloride dissolved in 100 cubic centimeters of absolute dioxane to reflux over ten hours.

The dioxane is evaporated under reduced pressure, and the residue is washed several times with 50 cubic centimeters of boiling ether. One separates the etherized extracts and one dissolves the residue in a minimum amount of hot distilled water. Starting with the resulting aqueous layer, after two more washings in ether, one liberates the base with the help of a concentrated ammonium solution, one places it again in

chloroform, one dries it, and one eliminates the solvent. The clear yellow oil that is produced is left for several days in an ice bath until complete crystallization. The white crystals of beta-diethylaminoethyl-1 p-ethoxybenzyl-2 trifluoromethyl-5 benzimidazole, are recrystallized in the pentane-ether mixture (10/1) and melt it at 76-77° C (in a capillary tube).

Example 2. beta-diethylaminoethyl-1 p-ethoxybenzyl-2 methylsulfonyl-5 benzimidazole.

One adds 4 g of the chloride of p-ethoxyphenyl acetic acid to a solution of 2.5 g of beta-diethylaminoethylene amino-1 amino-2 methyl sulfonyl-4 benzene in 50 cubic centimeters of absolute dimethyl formamide. The mixture is maintained, with stirring, for 10 hours at 120°C. After cooling the solvent is removed under reduced pressure and the residue is dissolved hot in a minimum amount of distilled water. The aqueous solution is alkalized with the help of a concentrated ammonium solution, after having been washed several times in ether. One extracts in chloroform the thus released base, one evaporates the chloroform extract after having washed it with a solution of sodium carbonate and having dried it on some magnesium sulfate. The beta-diethylamino ethyl-1 p-ethoxy benzyl-2 methyl-sulfonyl-5 raw benzimidazole that one obtains in this manner is left on an ice bath until there is complete crystallization, and then it is re-crystallized in the benzene ligroin mixture. Melting (capillary tube) : 71-72°C.

Example 3. beta-diethylaminoethyl-1 p-ethoxy-benzyl-2 cyano-5 benzimidazole.

One dissolves in 100 cubic centimeters of absolute dioxane 2.5 g of beta-diethylaminoethylene amino-1 amino-2 cyano-4 benzene and to the resulting solution one adds 2.7 g of p-ethoxyphenyl acetic acid chloride. The reaction mixture is brought to reflux and maintained for ten hours at this temperature. The dioxane is then evaporated under reduced pressure and the residue is dissolved in the minimum amount of hot distilled water. The aqueous solution is washed in ether several times, made alkaline by the addition of concentrated ammonia and extracted in chloroform. The chloroform extracts are combined, dried on magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure.

The raw beta-diethylaminoethyl-1 p-ethoxybenzyl-2 cyano-5 benzimidazole that one obtains in this manner is dissolved hot in 25 cubic centimeters of absolute ethyl acetate, and after the addition when hot of 4 cubic centimeters of a 3.65 normal solution of hydrochloric methanol is transformed into the monochlorohydrate that crystallizes in the solvent state by slow cooling, and has a melting point of 125-135°C.

We have also demonstrated the analgesic activity of the compounds according to the invention by measuring the significant lengthening of the reaction time in a mouse placed on a heating plate at a temperature of 65°C.

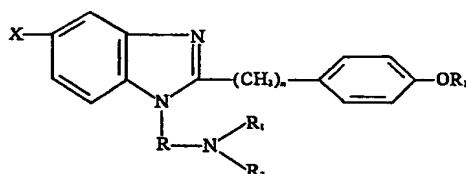
The comparison of the results was performed on fifteen animals treated with the tested compound, with respect to fifteen control animals. The injections were given thirty minutes after exposure to the heating plate subcutaneously.

In particular, the compound beta-diethylamino-ethyl-1 p-ethoxybenzyl-2 cyano-5 benzimidazole in the form of monochlorohydrate salt has a very marked analgesic action: its action is significant at 100 micrograms/kg.

CLAIMS

The present invention has the goal:

1. New 5-substituted dialkylaminoalkyl-1 p-alkoxyphenyl alkyl-2 benzimidazoles that have the general formula:



in which :

R represents a lower alkylene group that is possibly branched having 2 or 3 atoms of carbon;

R_1 and R_2 can be identical or different and represent lower alkyl radicals that have at most 4 atoms of carbon, or they can even participate with the nitrogen atom to which they are attached, in a heterocycle;

R_3 is a lower alkyl group that has at most 4 atoms of carbon;

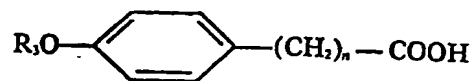
X is an electron acceptor substitute chosen in the group that includes CF_3 -, CH_3CO -, CH_3SO_2 -, CF_3CO - and $N=C$ -; and n is equal to 1, 2, or 3, as well as the addition salts of the acids of these compounds and particularly:

Beta-diethylaminoethyl-1 p-ethoxybenzyl-2 trifluoro methyl-5 benzimidazole;

Beta-diethylaminoethyl-1 p-ethoxybenzyl-2 methyl sulfonyl-5 benzimidazole;

Beta-diethylaminoethyl-1 p-ethoxybenzyl-2 cyano-5 benzimidazole.

2. A procedure for the preparation of the new compounds according to claim 1, characterized in that one condenses a chloride of p-alkoxyphenyl alkylene carboxylic acid with the formula:



in which R_3 and n are defined as earlier, with a 4-substituted dialkylaminoalkylene amino-1 amino-2 benzene with the formula:

(See the opposite column)

in which X , R , R_1 and R_2 are defined as earlier in a polar solvent chosen in the group that includes dioxane and dimethylformamide, at a temperature greater than 100°C approximately.

